

Title	Increased proportion of plasma apoB-48 to apoB-100 in non-insulin-dependent diabetic rats : contribution of enhanced apoB mRNA editing in the liver
Author(s)	山根, 光量
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40359">https://hdl.handle.net/11094/40359</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	やま ね みつ かず 山 根 光 量
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 8 5 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 3 月 18 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Increased proportion of plasma apoB-48 to apoB-100 in non-insulin-dependent diabetic rats: contribution of enhanced apoB mRNA editing in the liver (NIDDM ラットにおける血漿アポ B-48/アポ B-100比増加の機序—肝アポ B mRNA editing 活性亢進の関与について—)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 沢 佑 次 (副査) 教 授 高 井 義 美    教 授 荻 原 俊 男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

糖尿病における粥状動脈硬化発症にリポ蛋白代謝異常が大きな役割を担っていることは周知の事実であり、糖尿病患者においてはアポ B-48含有リポ蛋白が増加することが報告されている。アポ B-48はカイロミクロンおよびそのレムナントの構造アポ蛋白であり、レムナントリポ蛋白は動脈硬化発症に強く関与すると考えられている。アポ B は B-100と LDL レセプター結合部位の欠失した B-48の 2 つの分子種からなるが、アポ B-48は B-100遺伝子が転写後 mRNA editing により6666番目のシトシンがウラシルに置換されるため、2153番目の Gln コドンが終止コドンとなることで合成される。しかし、mRNA editing の調節機構は未だ明らかでない。本研究では糖尿病における血漿アポ B-48含有リポ蛋白増加の成因を明らかにするため、NIDDM モデルラットと過食肥満モデルラットを用いてアポ B mRNA editing 活性を検討した。

### 【方 法】

対照として①雄性 Wistar ラット、② Wistar ラットに視床下部腹内側核 (VMH) 破壊処理をした過食肥満のモデルである Wistar+VMH ラット、③遺伝性 NIDDM モデルである GK (後藤—柿崎) ラット、④ GK ラットに VMH 破壊処理を行ない、過食によりインスリン分泌が疲弊した GK+VMH ラットを使い、VMH 破壊および sham 手術後16週において検討した。血漿脂質は酵素法、HDL コレステロールは、ヘパリンカルシウム法、リポ蛋白分画は分離超遠心法により測定した。血漿アポ B-48、B-100は抗ラットアポ B IgG を用いた immunoblot により定量した。アポ B mRNA 量は Northern blot および slot blot 法により検討した。アポ B mRNA editing 活性は、それぞれの肝臓および小腸より RNA を抽出し、アポ B cDNA を reverse transcriptase-polymerase chain reaction 法で増幅した後、B48 型 cDNA と B100型 cDNA の比を dideoxy GTP 存在下での dideoxynucleotide chain termination assay にて測定した。肝臓からのアポ B 分泌はラットより摘出した肝スライスをを用い  $^{35}\text{S}$  メチオニン pulse-chase 法により検討した。

### 【成 績】

対照の Wistar 群に比し Wistar+VMH 群は体重が有意に増加し、GK 群は血糖が有意に上昇した。さらに、GK+

VMH 群は GK 群に比し著明な高血糖とインスリン値の低下を認めた。GK ラットでは血漿 VLDL-トリグリセリド、LDL-コレステロールの増加を認めた。血漿アポ B-48/B-100比は Wistar 群に比し Wistar+VMH 群で約1.4倍、GK 群で約2.9倍、GK+VMH 群で約 4 倍と相加的に増加し、特に著明な高血糖を示す GK+VMH 群で顕著であった。B48 型 cDNA/B100型 cDNA 比で求めた肝アポ B mRNA editing 活性は GK 群で対照の Wistar 群に比し約40%有意に増加した。肝アポ B-48/B-100合成比は GK 群で Wistar 群に比し約10%有意に増加した。VMH 破壊処理はアポ B mRNA editing に有意な影響を及ぼさなかったが、アポ B mRNA 量を増加させていた。一方、小腸アポ B mRNA editing 活性は 4 群間で差を認めなかった。

#### 【総 括】

本研究においてヒトの糖尿病状態と同様、相加的に血漿アポ B-48/B-100比が上昇する NIDDM モデルラットを作製し、カイロミクロンおよびそのレムナントの構造アポ蛋白であるアポ B-48合成に必要な mRNA editing 機構を検討した。

糖尿病状態における血漿アポ B-48増加の成因として、肝アポ B mRNA editing 活性亢進と肝アポ B-48分泌の増加が大きく関与することが明らかになり、これが糖尿病におけるレムナントリポ蛋白増加の一因と考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

多くの疫学的研究により糖尿病における粥状動脈硬化発症にリポ蛋白代謝異常が大きな役割を担っていると考えられており、その中でも糖尿病患者においては動脈硬化惹起性リポ蛋白であるアポ B-48含有リポ蛋白が増加することが報告されている。アポ B-48はカイロミクロンおよびそのレムナントの構造アポ蛋白であり、レムナントリポ蛋白は動脈硬化発症に強く関与すると考えられているがその機序は未だ明らかではない。

申請者らは①雄性 Wistar ラット、② Wistar ラットに視床下部腹内側核 (VMH) 破壊処理をした過食肥満のモデルである Wistar+VMH ラット、③遺伝性 NIDDM モデルである GK (後藤-柿崎) ラット、④ GK ラットに VMH 破壊処理を行ない、過食によりインスリン分泌が低下した GK+VMH ラットについて以下の検討を行った。Western blot にて血漿アポ B48を測定し、dideoxynucleotide chain termination assay にて肝 ApoB mRNA editing 活性を検討し、<sup>35</sup>S メチオニン pulse-chase 法で肝アポ B 分泌を検討した。Wistar ラットに比し Wistar+VMH ラット、GK ラット、GK+VMH ラットにおいては血漿アポ B48の有意な増加と、GK ラット、GK+VMH ラットで肝 ApoB mRNA editing 活性の亢進及び GK ラットでは肝アポ B-48分泌の増加を示し、糖尿病状態における血漿アポ B-48増加の成因として、肝アポ B mRNA editing 活性亢進と肝アポ B-48分泌の増加が大きく関与することを明らかにした。このことが糖尿病におけるレムナントリポ蛋白増加の一因であることを示した研究であり、学位論文に値すると思われる。